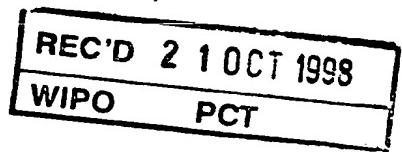


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Neue (C13-C15)-Fragmente, Verfahren zur Her-
stellung und ihre Verwendung zur Synthese von
Epothilon und Epothilonederivaten"

am 9. August 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wieder-
gabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Sym-
bole C 07 C und C 07 D der Internationalen Patentklassifika-
tion erhalten.

München, den 28. September 1998
Der Präsident des Deutschen Patentamts
Im Auftrag



Patentzeichen: 197 35 575.7

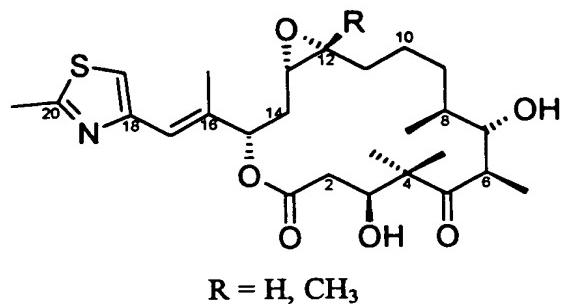
Rixner

Neue (C13-C15)-Fragmente, Verfahren zur Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothil n und Epothilonederivaten

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue (C13-C15)-Fragmente, Verfahren zur ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonederivaten.

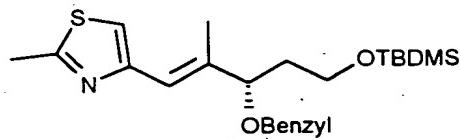
Von Höfle et al wird die cytotoxische Wirkung von Epothilon A ($R = \text{Wasserstoff}$) und Epothilon B ($R = \text{Methyl}$)

10



z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673 beschrieben. Wegen der in-vitro Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorlinien sowie ihre physikalischen Eigenschaften erscheint diese Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels besonders interessant.

20 Es ist bekannt, daß die Verbindung

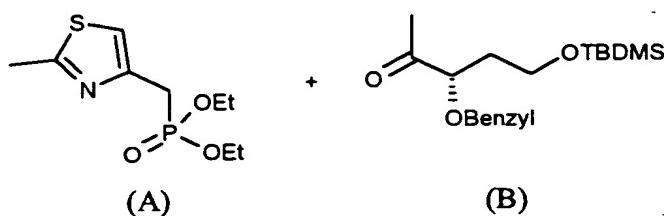


zur Synthese von Epothilon A oder Epothilon B verwendet werden kann (Schinzer et. al. Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482). Die von Schinzer et al. beschriebene Synthese führt die benötigte Chiralität über eine kinetische Racematspaltung nach SHARPLESS ein. Eine notwendige chromatographische Trennung, ungenügender Enantiomerenüberschuß und ein hoher Ausbeuteverlust (46% Ausbeute, 80% ee) sind die Folge.

30

Für die industrielle Verwertbarkeit ist es unerlässlich, daß in den Stufen einer Synthese möglichst hohe Ausbeuten erreicht werden. Daher entstand die Aufgabe, einen anderen Syntheseweg des für die Epothilonsynthese benötigten Bausteins zu finden.

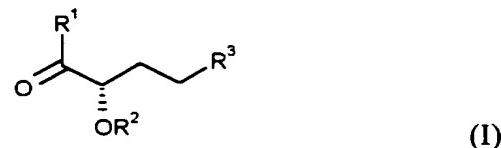
Es ist weiterhin bekannt, daß der oben genannte Synthesebaustein durch Wittig Reaktion mit dem Phosphonat der Formel (A) und dem Keton (B)



erhalten werden kann.

10

Es wurde nun gefunden, daß der benötigte Synthesebaustein B als Verbindung der Formel I



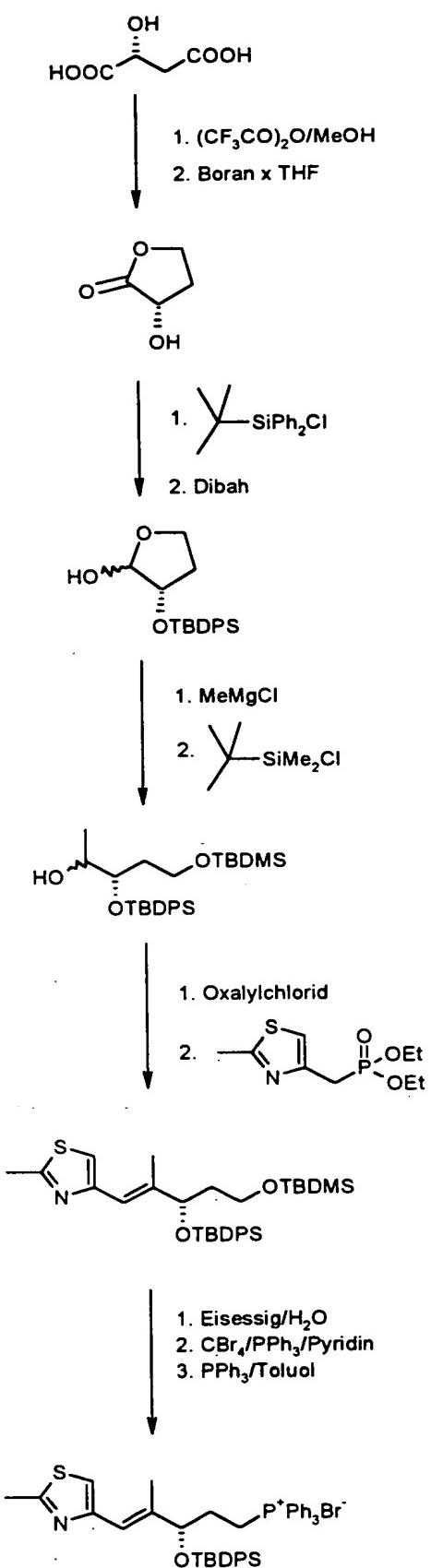
15

leicht zugänglich ist aus der natürlich vorkommenden L - (-)-Äpfelsäure. Darüberhinaus ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren eine sehr breite Variation des C13 - C15 - Fragmentes.

Schema I beschreibt die Synthese beispielhaft für $R^1 = \text{Methyl}$, $R^2 = \text{tert. Butyl}$,
 20 $R^3 = \text{Brom, Jod bzw. OR}^4$ mit $R^4 = \text{tert. Butyldimethylsilyl}$ wie folgt:

Aus L-(-)-Äpfelsäure (II) wird mit Trifluoressigsäureanhydrid in Methanol bei Raumtemperatur cyclisiert und mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex bei 0°C zum Dihydrohydroxy-(3H)-furanon (III) reduziert. Nach Schützen der Hydroxygruppe mit Tertiärbutyldiphenylsilylchlorid wird mit Diisobutylaluminiumhydrid bei -78°C zu V 25 reduziert und mit dem entsprechenden Grignardreagenz RMgX der Lactolring geöffnet. Die erhaltene freie primäre Hydroxygruppe wird mit Tertiärbutyldimethylsilylchlorid geschützt und die sekundäre Hydroxygruppe mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid in Dichlormethan zum Keton oxidiert. Über eine Wittigreaktion kann nun z.B. der Thiazolbaustein eingeführt werden. Die Synthese des Thiazolbausteins selbst erfolgt nach 30 literaturbekannten Methoden. Selektive Abspaltung der endständigen Hydroxyschutzgruppe in verdünntem Eisessig und anschließende Umsetzung mit Tetra-brom(jod)methan/Triphenylphosphin/Pyridin führt zum Bromid oder ggf. zum Jodid.

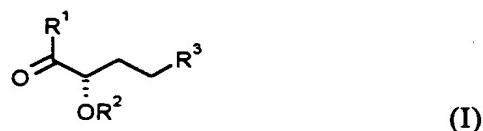
-3-

**Schema I**

Das Ausgangsmaterial ist preiswert enantiomerenrein erhältlich. Während der Synthese erfolgt auf keiner Stufe eine Racemisierung. Große Mengen können über diesen Weg hergestellt werden. Die chemische Ausbeute ist etwa dreimal so hoch, wie die von Schinzer et al. beschriebene.

5

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



10 worin

R¹ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

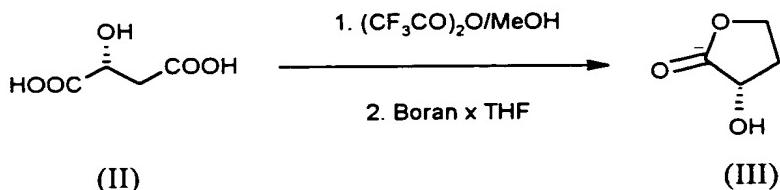
R^3 OH, Halogen oder OR^4

wobei R^4 für eine geeignete Schutzgruppe steht,

15 bedeutet,

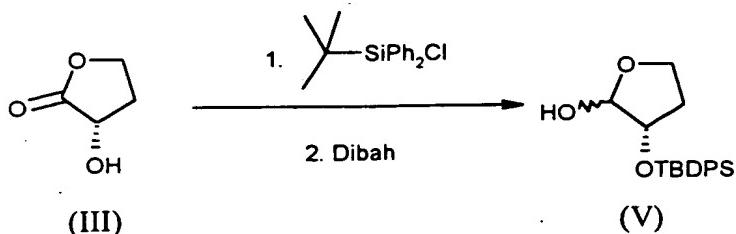
dadurch gekennzeichnet, daß

in einem Schritt 1



L-(-)-Äpfelsäure (II) mit Trifluoressigsäureanhydrid in Methanol cyclisiert und mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex zum Dihydrohydroxy-(3H)-furanon (III) reduziert wird,

25 in einem Schritt 2



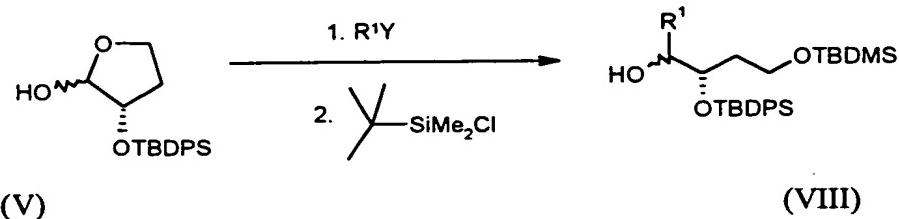
30 die freie Hydroxygruppe des Dihydrohydroxy-(3H)-furanons (III) mit tert.Butyldiphenylsilylchlorid oder mit einem Reagenz für eine andere geeignete

-5-

Schutzgruppe R² unter bekannten Bedingungen geschützt, und das Furanon (IV) mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactol (V) reduziert wird, und

in einem Schritt 3

5



10

 R^1Y

(VI)

15

wobei R¹ die oben angegebene Bedeutung hat

15

Y MgX oder Li und

15

X Chlor, Brom oder Iod bedeutet,

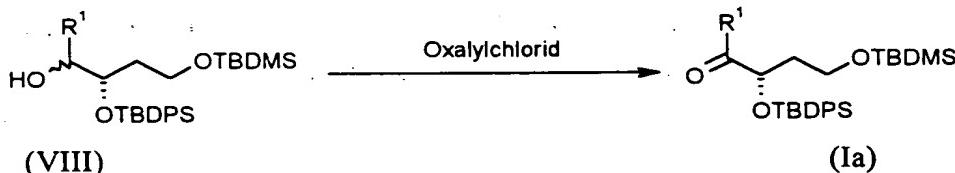
20

der Ring geöffnet, und die freigesetzte primäre Hydroxygruppe mit tert-Butyldimethylsilylchlorid oder einer geeigneten anderen Schutzgruppe geschützt wird, und

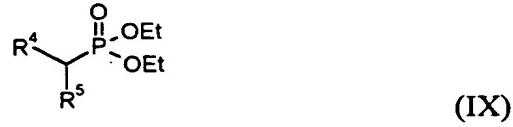
20

in einem Schritt 4

25



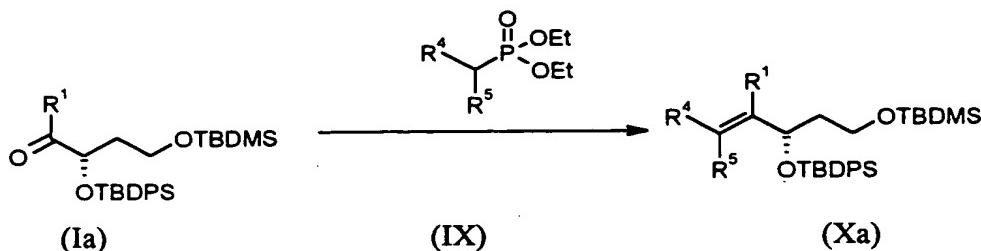
30



worin

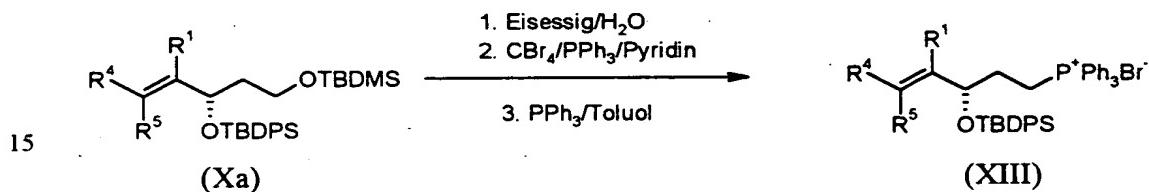
R⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl und
 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

5 bedeutet, umgesetzt wird,



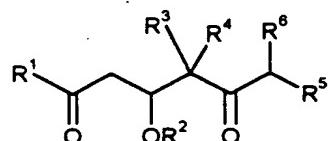
10 und

**gegebenenfalls
in einem Schritt 5**



die Schutzgruppe der primären Hydroxygruppe selektiv mit Eisessig/Wasser oder einem zur Abspaltung einer anderen Schutzgruppe R⁶ bekannten Reagenz entfernt wird, die freie Hydroxygruppe mit Tetrabrommethan/Triphenylphosphin/Pyridin in das Bromid (XII) oder mit einem entsprechenden Reagenz in ein anderes Halogenid (Jodid) überführt wird und das Halogenid gegebenenfalls mit Triphenylphosphin in ein Wittigsalz (XIII) überführt wird.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen Xa und (XIII) können nach Freisetzen der geschützten Hydroxygruppe mit Verbindungen der Formel



30 worn R^1 OH ,

R^2 Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2 bis 6,

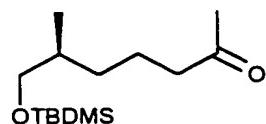
5 R^5 Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und

R^6 Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl

bedeuten, oder ähnlichen Carbonsäuren

verestert werden.

Für die Verknüpfung am anderen Kettenende z. B. durch Wittig Reaktion mit einem geeigneten Keton wie z.B. dem von Nicolaou et al. in Nature, Vol. 387, 270, 1997 vorgeschlagenen Keton

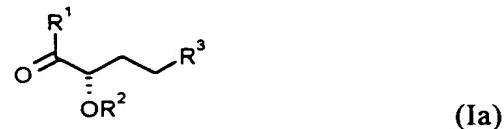


15 ist Verbindung XIII geeignet.

So können die Verbindungen Xa und XIII durch verschiedene Reaktionen in Vorstufen von Epothilonderivaten überführt werden.

Je nach Einsetzen der entsprechenden Äpfelsäure lässt sich die Stereochemie der α -Keto-20 hydroxyfunktion der Verbindungen Ia und XIII steuern.

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



25 worin

R^1 Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

R^2 Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, und

R^3 OH, Halogen oder OR⁶

wobei R⁶ für eine geeignete Schutzgruppe steht,

30 bedeutet,

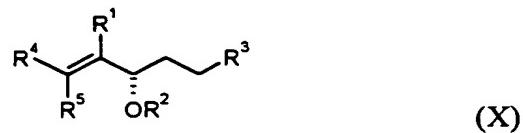
und R² nicht Benzyl oder tert. Butyldimethylsilyl sein darf, wenn R³

O-tert. Butyldimethylsilyl bedeutet und R² nicht gemeinsam mit R⁶ eine -CH(P-Methoxyphenyl)-Gruppe sein darf.

und

Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

5



worin

- R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl
- R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,
- 10 R³ OH, Halogen oder OR⁶
wobei R⁶ für eine geeignete Schutzgruppe steht,
- R⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₁₈-Aralkyl und unabhängig von R⁵;
- R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₁₈-Aralkyl

bedeutet.

15

Durch die Disclaimer sollen die bereits bekannten Verbindungen von Schinzer et al. (Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482) ausgeschlossen werden.

Als Alkylgruppen R¹ sind geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Als Alkylgruppen R⁴ und R⁵ sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R¹ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen, die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können, Di-(C₁-C₄)-Alkylamine und Tri-(C₁-C₄)-Alkylammonium.

Die Alkoxy- sowie Acyloxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, t-Butyloxy-, Formyl, Acetyl, Propionyl- und Isopropionylgruppen bevorzugt sind.

Als Arylrest R^1 und R^4 kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste wie z.B. Phenyl, Naphtyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, 2-Pyrimidinyl, 3-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, die mehrfach substituiert sein können durch 5 Halogen, -NO₂, -N₃, -CN, -OH, -NH₂, -CO₂H, -CO₂R C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R^1 und R^5 können im Ring bis 14 C-Atome enthalten, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Bevorzugte Aralkylreste 10 sind z.B. Benzyl, Phenylethyl, Naphtylmethyl bzw. Naphtylethyl. Die Ringe können mehrfach substituiert sein durch Halogen, -NO₂, -N₃, -CN, Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Als Schutzgruppen R^2 und R^6 kommen alle dem Fachmann bekannten Schutzgruppen für 15 Alkohole in Frage. Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons). Es werden sowohl Methoden zur Synthese als auch Methoden zum Abspalten der Schutzgruppen beschrieben.

Hervorzuheben sind Alkylether, besonders Methyl-, Ethyl- und t-Butylether oder substituierte Alkylether, wie z.B. Methoxymethyl-, Ethoxymethyl-, Benzyloxymethyl, 20 Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-ether, Allylether, Benzylether und substituierte Benzylether sowie Silylether, wie z.B. Trimethylsilyl-, Tri-isopropylsilyl-, Triethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl, t-Butyldiphenylsilyl-ether; aber auch Ester, wie z.B. Formate, Benzylformate, Acetate, Propionate, Pivalate, Trichloracetate und Trifluoracetate.

R^2 und R^6 können aber auch eine gemeinsame cyclische Ketaleinheit bedeuten, wie z.B. 25 ein ggf. substituiertes Acetonid, wobei dann R^2 und R^6 gemeinsam für eine CR⁷R⁸-Gruppe stehen, worin R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n- Gruppe mit n = 2 bis 6 bedeuten, und die C₁-C₄-Alkylreste und die Arylreste gegebenenfalls substituiert sein können z.B. durch Methyl, Methoxy, oder Halogenatome.

30 Die Schutzgruppen R^2 und R^6 müssen voneinander verschieden sein, da sie selektiv abspaltbar sein müssen.

Als Halogen kommen Fluor, Chlor, Brom und Iod in Frage, bevorzugt Brom und Iod.

35 Die anderen Halogenide analog zu Formel XII können nach literaturbekannten Methoden aus dem Alkohol erhalten werden.

Als Epothilonderivate sind alle offenkettigen und cyclischen, makroliden oder auch nicht makroliden, zusätzlich substituierten oder nicht substituierten Strukturen zu verstehen, die sich von Epothilon ableiten lassen.

5

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

10 **Beispiel 1**

(3*S*)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 13 ml 15 Dimethylsulfoxid addiert. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann 10,46 g 1a in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzugeropft. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter 20 Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g 1 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,32-7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

25

Beispiel 1a

(3*S*)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Zu einer Lösung von 11,42 g 1b und 3,25 g 1*H*-Imidazol in 120 ml *N,N*-30 Dimethylformamid werden 4,9 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man lässt 2 Stunden bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem 35 Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g 1a erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,30-7,45 (6H), 3,70-3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05-1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

Beispiel 1b(3*S*)-3-[[*(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl*]oxy]-1,4-pentandiol

- Zu 20 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g 1c in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g 1b erhalten.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,65\text{-}7,75$ (4H), 7,40-7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

Beispiel 1c(3*S*)-3-[[*(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl*]oxy]tetrahydro-2-furanol

- 15 Zu einer Lösung von 13,4 g 1d in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man röhrt 45 Minuten bei -78°C nach und quencht dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g 1c, welches ohne 20 Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

Beispiel 1d(S)-Dihydro-3-[[*(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl*]oxy]-2(*3H*)-furanon

- Zu einer Lösung von 7,61 g 1e und 10 g Imidazol in 100 ml *N,N*-Dimethylformamid 25 werden 24 ml *tert*.Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man lässt zwei Stunden bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem 30 Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g 1d erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,72$ (2H), 7,70 (2H), 7,40-7,50 (6H), 4,30-4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10-2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

Beispiel 1e**(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon**

10 g L-(-)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und lässt 12 Stunden nachröhren. Anschließend wird im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und lässt 2,5 Stunden bei 0°C nachröhren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man lässt eine Stunde bei Raumtemperatur nachröhren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex® (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

15 Beispiel 2**(R)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon**

Analog zu Beispiel 1 werden aus 10,11 g 1a 8,85 g 2 erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1.

20

Beispiel 2a**(3R)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol**

Analog zu Beispiel 1a werden aus 11 g 1b 10,11 g 1a erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1a.

Beispiel 2b**(3R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol**

Analog zu Beispiel 1b werden aus 12,95g 2c 11 g 2b erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1b.

Beispiel 2c**(3R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol**

Analog zu Beispiel 1c werden aus 12,9 g 2d 12,95 g 2c erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1c.

Beispiel 2d

(R)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

Analog zu Beispiel 1d werden aus 7,26 g 2e 12,9 g 2d erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 1d.

5

Beispiel 2e

(R)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

10 g D-(+)-Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1e umgesetzt. Man erhält 7,26 g 2e. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 1e.

10

Beispiel 3

5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

Analog zu Beispiel 1 werden aus 5,05 g 3a 4,3 g 3 erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist 15 deckungsgleich mit 1.

Beispiel 3a

5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

20 Analog zu Beispiel 1a werden aus 5,5 g 3b 5,05 g 3a erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 1a.

Beispiel 3b

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

25 Analog zu Beispiel 1b werden aus 6,51 g 3c 5,5 g 3b erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 1b.

Beispiel 3c

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

30 Analog zu Beispiel 1c werden aus 6,5 g 3d 6,51 g 3c erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 1c.

Beispiel 3d

Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

35 Analog zu Beispiel 1d werden aus 3,68 g 3e 6,5 g 3d erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 1d.

Beispiel 3e

Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

5 g racemische Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1e umgesetzt. Man erhält 3,68 g 3e.
Das 1H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1e.

5

Beispiel 4 (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 6,82g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C, versetzt mit 16,2 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden röhren. Anschließend kühlt man auf -78°C, tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = -0,04$ (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

Beispiel 5 (Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 100 mg (0,21 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(3-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 9 mg (16 µmol, 8%) der Titelverbindung A sowie 44 mg (81 µmol, 38%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl_3) von A: $\delta = -0,06$ (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1H), 7,11-7,30 (5H), 7,30-7,39 (2H), 7,39-7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl_3) von B: $\delta = -0,01$ (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,62-7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

Beispiel 6(E,3S)-3-[[((1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65:35:10-Gemisches aus 5 Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und röhrt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-10 Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,10$ (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26-7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

15 Beispiel 7

(E,3S)-1-Brom-3-[[((1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 378 mg (0,84 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 9 ml Dichlormethan versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 20 90 µl Pyridin, 439 mg Triphenylphosphin, 556 mg Tetrabrommethan und röhrt 1 Stunde bei 0°C. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 362 mg (0,70 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,09$ (9H), 1,95 (3H), 2,01-2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,15-3,35 (2H), 4,35 (1H), 6,30 (1H), 6,79 (1H), 7,25-7,49 (6H), 7,63 (2H), 7,69 (2H) ppm.

Beispiel 8

(5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumbromid

Die Lösung von 189 mg (0,37 mmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 1 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 96,1 mg Triphenylphosphin und erhitzt 24 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Erkalten engt man ein und isoliert 286 mg (0,37 mmol, 100%) der Titelverbindung als kristallinen Feststoff, den man ohne Reinigung weiter umsetzt.

10 Beispiel 9

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (B)

15 In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 4,8 g (10,2 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(3-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 448 mg (0,82 mmol, 8%) der Titelverbindung A sowie 3,5 g (6,41 mmol, 63%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $d = -0,06$ (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1H), 7,11-7,30 (5H), 7,30-7,39 (2H), 7,39-7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $d = -0,01$ (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,62-7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

Beispiel 10

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 5 werden 3,5 g (6,41 mmol) der unter Beispiel 9B hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,1 g (4,86 mmol, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d = 1,12 (9H), 1,75 (3H), 1,88 (2H), 3,65 (2H), 4,45 (1H), 6,25 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,60-7,75 (4H), 8,30 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Beispiel 11

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 4,59 g (9,75 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(4-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 605 mg (1,11 mmol, 11%) der Titelverbindung A sowie 4,34 g (7,95 mmol, 82%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: d = -0,05 (6H), 0,82 (9H), 1,02 (9H), 1,78 (1H), 1,96 (3H), 3,48 (2H), 4,92 (1H), 6,08 (1H), 6,73 (2H), 7,20-7,30 (4H), 7,32-7,40 (2H), 7,41-7,49 (4H), 8,30 (2H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: d = -0,04 (6H), 0,80 (9H), 1,08 (9H), 1,78 (3H), 1,91 (1H), 3,55 (2H), 4,39 (1H), 6,02 (1H), 6,93 (2H), 7,26-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H), 8,50 (2H) ppm.

Beispiel 12

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 5 werden 4,34 g (7,95 mmol) der unter Beispiel 11B hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. man erhält nach Aufreinigung 2,92 g (6,76 mmol, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d = 1,12 (9H), 1,78 (3H), 1,87 (2H), 3,65 (2H), 4,42 (1H), 6,26 (1H), 6,97 (2H), 7,26-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H), 8,52 (2H) ppm.

Beispiel 13

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 2 g (4,23 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(2-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2 g (3,68 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,06 (6H), 0,80 (9H), 1,09 (9H), 1,81 (1H), 1,90 (1H), 2,00 (3H), 3,53 (2H), 4,40 (1H), 6,22 (1H), 6,99 (1H), 7,06 (1H), 7,25-7,45 (6H), 7,58 (1H), 7,65-7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 14

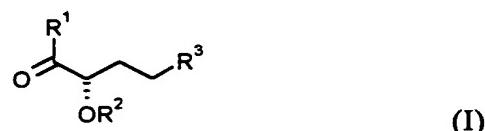
(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 5 werden 2 g (3,68 mmol) der unter Beispiel 13 hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. man erhält nach Aufreinigung 1,38 g (3,20 mmol, 87%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,85 (2H), 2,00 (3H), 3,62 (2H), 4,45 (1H), 6,44 (1H), 7,03 (1H), 7,08 (1H), 7,25-7,48 (6H), 7,59 (1H), 7,65-7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, und

R³ OH, Halogen oder OR⁶

10 wobei R⁶ für eine geeignete Schutzgruppe steht,

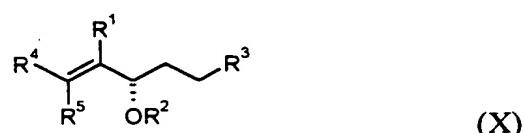
bedeutet,

und R² nicht Benzyl oder tert.Butyldimethylsilyl sein darf, wenn

R³ = O-tert.Butyldimethylsilyl bedeutet und R² nicht gemeinsam mit
R⁶ eine -CH(P-Methoxyphenyl)-Gruppe sein darf.

15

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



20 worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

R³ OH, Halogen oder OR⁶

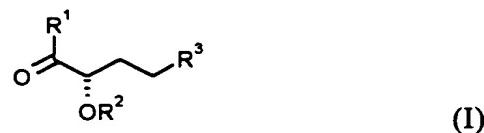
wobei R⁶ für eine geeignete Schutzgruppe steht,

25 R⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl und

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

bedeutet.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

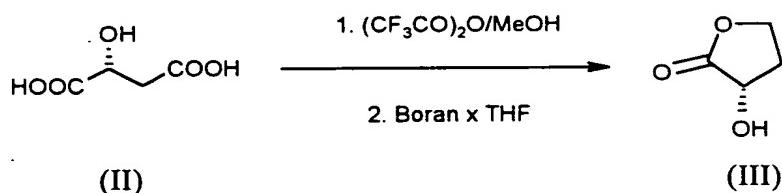


worin

- 5 R^1 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl, Aryl, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl
 R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,
 R³ OH, Halogen oder OR⁴
 wobei R⁴ für eine geeignete Schutzgruppe steht,

bedeutet,

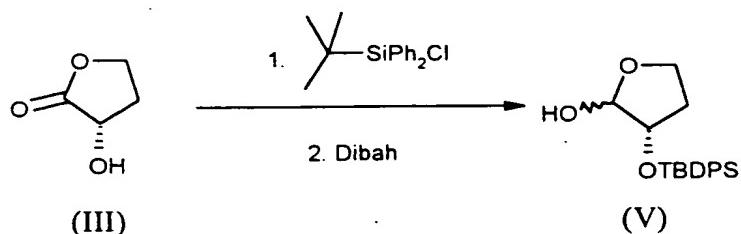
- 10 dadurch gekennzeichnet, daß
 in einem Schritt 1



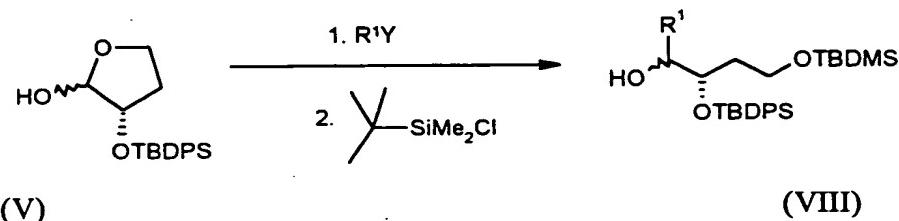
- 15 Äpfelsäure (II) mit Trifluoressigsäureanhydrid in Methanol cyclisiert, mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex zum Dihydrohydroxy-(3H)-furanon (III) reduziert wird,

in einem Schritt 2

20



- 25 die freie Hydroxygruppe des Dihydrohydroxy-(3H)-furanons (III) mit tert.Butyldiphenylsilylchlorid oder mit einem Reagenz für eine andere geeignete Schutzgruppe R² unter bekannten Bedingungen geschützt, und das Furanon (IV) mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactol (V) reduziert wird, und

in einem Schritt 3

5

mit einer Organometallverbindung der allgemeinen Formel (VI)



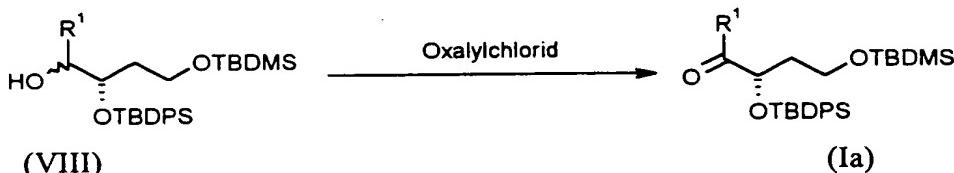
10

wobei R^1 die oben angegebene Bedeutung hat
 Y MgX oder Li und
 $\text{X Chlor, Brom oder Iod}$ bedeutet,

- 15 der Ring geöffnet, und die freigesetzte primäre Hydroxygruppe mit tert.Butyldimethylsilylchlorid oder einer geeigneten anderen von R^2 verschiedenen Schutzgruppe geschützt wird, und

in einem Schritt 4

20



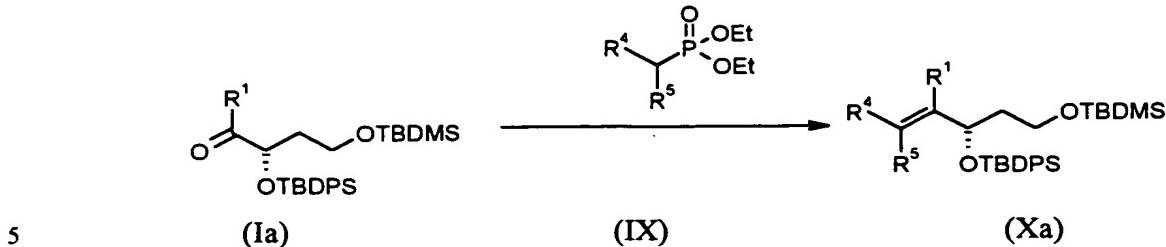
- die sekundäre Hydroxygruppe mit Oxalylichlorid/Dimethylsulfoxid zum Keton (Ia) oxidiert wird
- 25 und anschließend in an sich bekannter Weise mit einem geeigneten Wittigreagens der allgemeinen Formel (IX)



30 worin

R^4 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl und

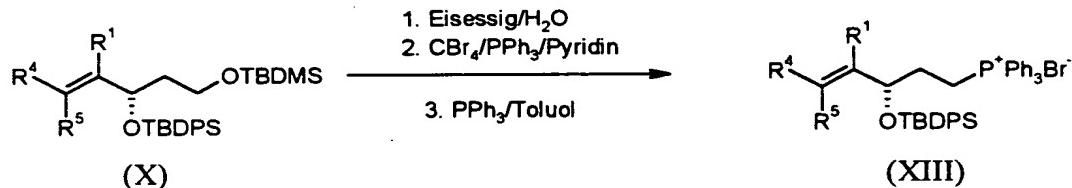
R^5 Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl bedeutet,



umgesetzt wird, und

gegebenenfalls

10 in einem Schritt 5



- 15 die Schutzgruppe der primären Hydroxygruppe selektiv mit Eisessig/Wasser oder einem
zur Abspaltung einer anderen Schutzgruppe R⁶ bekannten Reagenz entfernt wird, die
freie Hydroxygruppe mit Tetrabrommethan/Triphenylphosphin/Pyridin in das Bromid
(XII) oder mit einem entsprechenden Reagenz in ein anderes Halogenid überführt wird
und das Bromid gegebenenfalls mit Triphenylphosphin in ein Wittigsalz (XIII) überführt
20 wird.

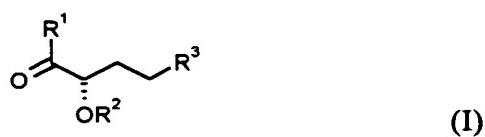
3. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2 zur Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten.

Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft neue (C₁₃-C₁₅)-Fragmente, Verfahren zur ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonederivaten, sowie Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

10



worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, und

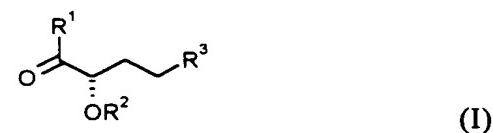
R³ OH, Halogen oder OR⁶

15

wobei R⁶ für eine geeignete Schutzgruppe steht,
bedeutet und Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

20

und Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



25